



**“AVALUACIÓ DE LA QUALITAT DE VIDA DELS
PACIENTS AMB TUMOR VESICAL SOTMESOS A
TRACTAMENT AMB BCG O MITOMICINA
ENDOVESICAL”**

Departament de Cirurgia – Universitat Autònoma de Barcelona

Autora: IVANNA VALVERDE VILAMALA

Directors: ANTONI GELABERT MAS

LUÍS IBARZ SERVIO

Treball de recerca, convocatòria setembre 2011



CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Antoni Gelabert i Mas, catedràtic d'Urologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat "Avaluació de la qualitat de vida dels pacients amb tumor vesical sotmesos a tractament amb bcg o mitomicina endovesical", ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat **Ivanna Valverde Vilamala**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de juny (**o setembre**).

Barcelona, 30 d'agost de 2011

Firmat: Dr. Antoni Gelabert i Mas



CERTIFICAT DEL CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Luís Ibarz Servio, professor associat de cirurgia de la facultat de medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat "Avaluació de la qualitat de vida dels pacients amb tumor vesical sotmesos a tractament amb bcg o mitomicina endovesical", ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Ivanna Valverde Vilamala**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de juny (**o setembre**).

Barcelona, 30 d'agost de 2011

Firmat: Dr. Luís Ibarz i Servio

ÍNDEX:

1. Introducció	5-21
1.1. Càncer vesical no-múscul invasiu. Epidemiologia.....	5
1.2. Factors de risc	6
1.3. Estadiatge TNM.....	7-8
1.4. Carcinoma in situ.....	9
1.5. Diagnòstic.....	10-11
1.6. Tractament i adjuvència. Protocols.....	12-19
1.7. Seguiment.....	20-21
2. Evidència de l'eficàcia del tractament adjuvant amb BCG front MMC.....	22-23
3. Efectes adversos del tractament endovesical: BCG	24-27
4. Efectes de la Mitomicina C endovesical.....	28-30
5. Avaluació de la qualitat de vida relacionada amb la salut.	
Qüestionaris.....	31-32
6. Revisió bibliogràfica.....	33-34
7. Objectiu del treball.....	35
8. Àrees del qüestionari.....	36
9. Qüestionari d'avaluació de qualitat de vida en pacients amb tractament	
endovesical amb BCG/MMC.....	37-43
9.1. Avaluació del qüestionari.....	44
10. Resultats	45
11. Bibliografia.....	46-51

1. Introducció

1.1 Càncer no-múscul invasiu vesical. Epidemiologia (1, 2)

Des del punt de vista epidemiològic, el càncer de bufeta suposa, aproximadament, el 2% de tots els tumors malignes.

El càncer de bufeta és la neoplàsia més comuna del tracte genitourinari. La incidència és de 10,1 homes per 100.000 en front de 2,5 dones per 100.000 (amb una menor incidència en els països de l'est europeu). És tres vegades més prevalent en caucasians que a la població de raça negra.

La incidència del tumor vesical augmenta amb l'edat, essent més freqüent en pacients majors de 65 anys.

La mortalitat mundial global (per 100.000) és de 4 homes enfront de 1.1 dones.

Aproximadament el 75-85% de neoplàsies vesicals estan confinades a la mucosa (Ta, CIS) o submucosa (pT1) (essent, per tant, no-múscul invasiu). S'estima que entre un 10-20% d'ells, evolucionarà cap a formes invasives múscul-infiltrants. Per altra banda, hi ha un 30% de neoplàsies vesicals que debutaran com a formes infiltrants en el moment del diagnòstic.

En el moment del diagnòstic inicial dels tumors no infiltrants, es distribueixen aproximadament en el 70% dels casos com a Ta, el 20% T1 i el 10% Cis.

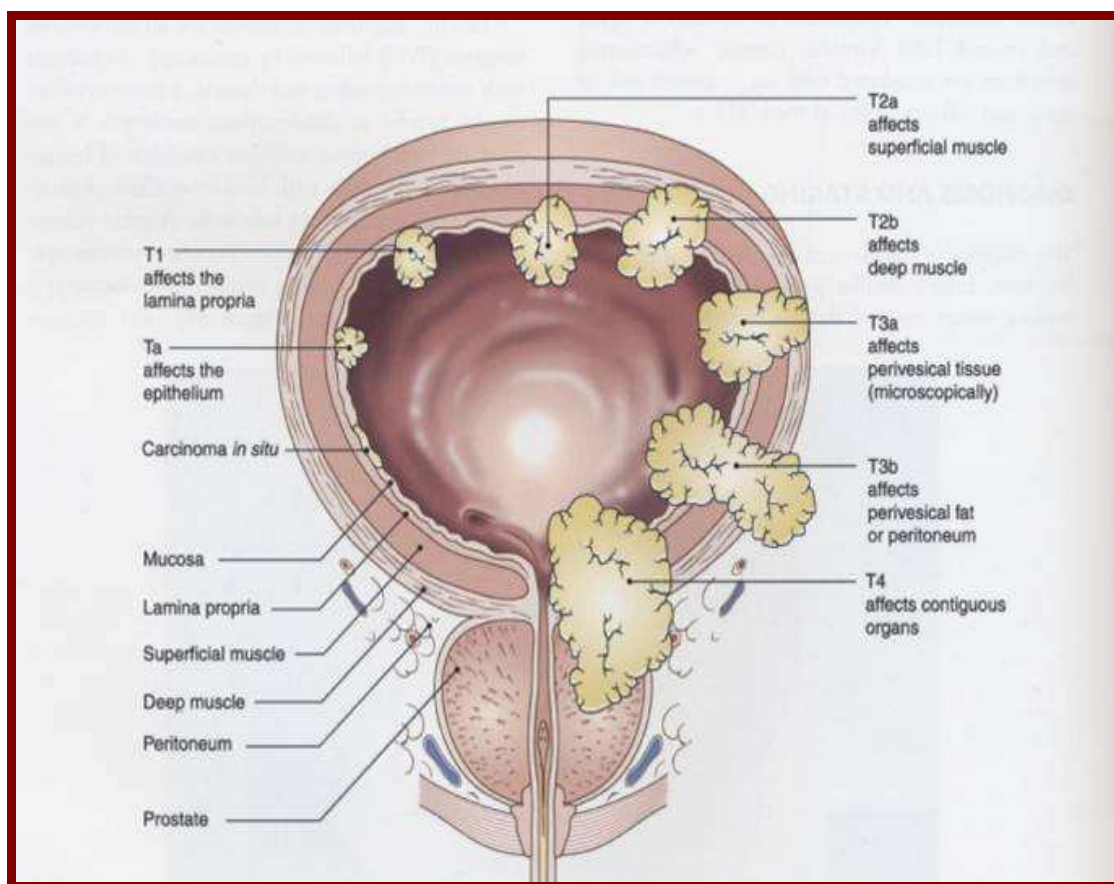
1.2 Factors de risc (3 - 6)

Existeixen varis factors de risc relacionats amb l'aparició de neoplàsies vesicals:

- a. L'exposició a agents laborals (amines aromàtiques)
- b. El tabac, multiplica per quatre el risc de sofrir un càncer de bufeta
- c. Abús d'analgèsics (fenacetina)
- d. Edulcorants artificials (sacarina, ciclamats)
- e. Cistitis crònica o altres infeccions (esquistosomiasis)
- f. Irradiació pelviana (risc per 2 o 4)
- g. Tractament amb Ciclofosfamida (risc per 9)
- h. La malaltia dels peus negres (ingesta d'arsènic)
- i. Trasplantament renal (immunosupressió perllongada)
- j. Herència

1.3 Estadiatge TNM

El tumor vesical superficial és la degeneració neoplàsica de les cèl·lules de l'epiteli transicional de la bufeta que només afecta a la mucosa sense sobrepassar la làmina pròpia.



Aquest tipus de tumors, poden afectar només la mucosa (Ta) o la submucosa (T1).

En la següent taula es mostra l'estadificació dels tumors de bufeta segons la classificació del TNM, en funció de les estructures que envaeixen o la seva disseminació local o a distància.

Taula 1. Classificació TNM pel tumor vesical¹⁰:

Tabla 2. Clasificación TNM (UICC) de 2002.

T. Tumor primario	
Tx:	No es posible evaluar el tumor primario
T0:	No existen signos de tumor primario
Ia:	Carcinoma papilar no invasivo
Tis:	Carcinoma <i>in situ</i> (tumor plano)
T1:	Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial
T2:	Tumor que invade el músculo
T2a:	Tumor que invade la capa muscular superficial (mitad interna)
T2b:	Tumor que invade la capa muscular profunda (mitad externa)
T3:	Tumor que invade la grasa perivesical
T3a:	Microscópicamente
T3b:	Microscópicamente (masa extravesical)
T4:	Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras: próstata, útero, vagina, pared pélvica o pared abdominal
T4a:	invade próstata, útero o vagina
T4b:	invade las paredes pélvica o abdominal
N. Ganglios linfáticos regionales	
Nx:	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0:	No se demuestran metástasis ganglionares regionales
N1:	Metástasis en un único ganglio linfático, de diámetro máximo menor de 2 cm
N2:	Metástasis en un único ganglio linfático de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 5 cm o en varios ganglios linfáticos, ninguno de ellos mayor de 5 cm de diámetro máximo
N3:	Metástasis en un ganglio linfático de diámetro máximo mayor de 5 cm
M. Metástasis a distancia	
Mx:	No es posible evaluar las metástasis a distancia
M0:	No hay metástasis a distancia
M1:	Metástasis a distancia

1.4Carcinoma in situ

El carcinoma in situ és un tipus de neoplàsia vesical plana, que s'engloba dins del grup dels tumors vesicals no-múscul invasius. És, per definició, un càncer d'alt grau histològic (GIII).

La presència d'un Cis és un factor de risc de recurrència i de progressió.

Es pot classificar en tres tipus (7):

- I. Primari: sense que hagin existit neoplàsies vesicals prèvies (1-2% dels casos nous) (8).
- II. Secundari: es diagnostica durant el seguiment en pacients amb tumors vesicals previs.
- III. Concurrent: apareix en presència de tumors vesicals exofítics (en el 8% dels casos)(8).

Sense un tractament adequat, aquest tipus de neoplàsia progressa en un 54% dels casos a tumor múscul invasiu (T2) (9).

1.5 Diagnòstic

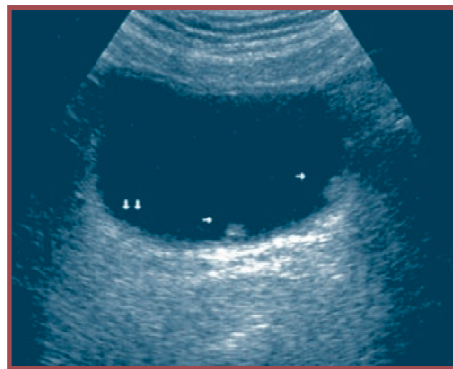
Per arribar al correcte diagnòstic d'aquest tipus de patologia, s'ha de fer ús, a més d'una bona anamnesis, d'un seguit d'eines que confirmen la sospita diagnòstica.

- L'hematúria és el símptoma més característic amb el que es donen a conèixer la major part de neoplàsies vesicals (Ta, T1). En canvi, rarament es manifesten amb símptomes del tracte urinari inferior, que és la targeta de presentació dels CIS i d'alguns tumors infiltrants.
- Radiologia. La urografia endovenosa (molt útil també en l'estudi dels tumors del tracte urinari superior); la TAC-urografia i l'ecografia de l'aparell urinari, són exploracions de les que es disposa per l'estudi de presumpció d'aquesta patologia.

Fig 1. Defecte de replecció vesical en UIV corresponent a un tumor superficial de bufeta (pT1)¹⁰



Fig 2. Troballa de formacions papil·lars endovesicals mitjançant ecografia abdominal¹⁰



- Les citologies d'orina tenen una elevada sensibilitat en els tumors d'alt grau histològic (en tot el tracte urinari), malgrat que la seva sensibilitat disminueix en els de baix grau. Tenen gran rellevància en el diagnòstic del CIS amb una sensibilitat > al 90%. (10)
- Cistoscòpia. Dóna el diagnòstic de confirmació de la neoplàsia vesical, amb excepció del CIS, el que requereix d'identificació mitjançant citologia o bé d'altres tècniques com el FISH. (11) (12)

1.6 Tractament i adjuvència. Protocols

El gold estàndard del tractament de la neoplàsia vesical no-múscul invasiva és la ressecció transuretral de bufeta (RTU). (Completa, biòpsia de la base tumoral per separat; BMN en casos de Cis, etc)

Aquest tractament pot anar lligat a tractaments adjuvants segons la probabilitat de recurrència i/o progressió que presenti el tumor. Per tal de predir aquesta recurrència es tenen en compte 6 factors (13):

- Número de tumors
- Mida
- Existència de recurrència prèvia (< 1 any >)
- TNM (Ta vs T1)
- L'existència d'un CIS
- Grau histològic del tumor (alt o baix grau histològic)

Taula 2. Paràmetres utilitzats per calcular els percentatges de recurrència i progressió¹³

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumors		
Single	0	0
2 to 7	3	3
≥8	6	3
Tumor size		
<3 cm	0	0
≥3 cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≤1 rec/yr	2	2
>1 rec/yr	4	2
T category		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total score	0-17	0-23

Els grups de risc de progressió es classifiquen en tres:

- Pacients de baix risc: engloben aquest grup aquells tumors que tenen poca probabilitat de recurrència i progressió. Trobem: TaG1, únics i menors de 3cm.

- Pacients de risc intermig: Ta-T1 G2, TaG1 majors a 3cm múltiples o recurrents (inclouen els que no corresponen als altres dos grups).
- Pacients d'alt risc: engloben a aquells pacients que tenen una major probabilitat de progressar a formes infiltrants. Inclou: tumors papil·lars d'alt grau (G3), T1G2 amb altres factors de risc (múltiples, recurrents), Cis primari o terciari, recurrents en la primera cistoscòpia de control i fracàs de la BCG en els tumors d'alt grau.

Taula 3. Probabilitat de recurrència i progressió d'acord a la puntuación total¹³

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year		Probability of recurrence at 5 years		Recurrence risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	15	(10-19)	31	(24-37)	Low risk
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)	Intermediate risk
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)	
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)	High risk

Recurrence score	Probability of progression at 1 year		Probability of progression at 5 years		Progression risk group
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	
0	0.2	(0-0.7)	0.8	(0-1.7)	Low risk
2-6	1	(0.4-1.6)	6	(5-8)	Intermediate risk
7-13	5	(4-7)	17	(14-20)	High risk
14-23	17	(10-24)	45	(35-55)	

Note: Electronic calculators for Tables 6 and 7 are available at <http://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/>.

En un metanàlisis de set estudis randomitzats (1476 pacients amb una mitjana de seguiment de 3.4 anys), la instil·lació immediata de quimioteràpia endovesical després de la RTU redueix significativament la taxa de recurrència comparat amb la RTU sola (14) (reducció d'un 11.7%). S'ha objectivat en tumors Ta o T1. Per tal de que sigui efectiu, la instil·lació ha d'administra-se les primeres 24 hores després de la RTU, tenint la seva màxima eficàcia quan s'administra les primeres 6 hores.

Està contraindicat l'ús de tractament endovesical si se sospita de perforació intra o extraperitoneal durant la cirurgia o si existeix sagnat actiu (15).

Taula 4. Recomanacions de tractament en tumors TaT1 segons l'estratificació del risc¹³

Risk category	Low	Intermediate	High
Recurrence	One immediate instillation of chemotherapy	One immediate instillation of chemotherapy, followed by further instillations, either chemotherapy or a minimum 1 year of BCG (the final choice is determined by the risk of tumour progression)	One immediate instillation of chemotherapy, followed by further instillations, either chemotherapy or a minimum of 1 year of BCG (the final choice is determined by the risk of tumour progression)
Progression	One immediate instillation of chemotherapy (it can be followed by further chemotherapy instillations if the patients has at the same time an intermediate risk of recurrence)	One immediate instillation of chemotherapy, followed by a minimum of 1 year of BCG or further chemotherapy instillations	Intravesical BCG for at least 1 year, or immediate cystectomy

BCG = *bacillus Calmette-Guérin*.

La indicació de tractament endovesical adjuvant, dependrà del risc de recurrència de la malaltia. Així, els tumors amb alt risc de progressió es recomana 1 any de tractament amb BCG de manteniment. Els tumors amb risc intermig o elevat de recurrència i risc intermig de progressió, s'ha comprovat que un any de manteniment amb BCG aporta una major efectivitat que els quimioteràpics per prevenir la recurrència, però amb major taxa d'efectes adversos (front la quimioteràpia), pel que en aquests casos es pot valorar, segons cada cas, l'ús de quimioteràpics com a primera opció (13).

Taula 5. Grups de risc i percentatges d'incidència, recurrència i progressió¹³:

GRUP	TIPUS TUMOR	INCIDÈNCIA	RECURRÈNCIA	PROGRESSIÓ
BAIX RISC	-Ta/T1 baix grau únic (<3cm) -Ta baix grau múltiple (n<4) TUMOR PRIMARI	12%	37%	0-5%
RISC INTERMIG	-T1 baix grau múltiple (N=>4) -Ta alt grau, únic - Recidiva baix risc	45%	45-60%	2-15%
ALT RISC	-T1 alt grau -Recidiva de risc intermig ja tractat -CIS	43%	55% 82%	15% 65%

Taula 6. Tractament adjuvant segons el grup de risc¹⁶

GRUP	TRACTAMENT ADJUVANT
BAIX RISC	No
RISC INTERMIG	MMC
ALT RISC (INCLOU CIS)	BCG
RECIDIVA DE BAIX RISC	MMC postoperatòria
RECIDIVA RISC INTERMIG DESPRÉS DE QT	Canvi de QT o BCG
RECIDIVA ALT RISC < 6 mesos	No. Cistectomia
RECIDIVA ALT RISC entre 6 m-3 anys	No. Cistectomia
RECIDIVA ALT RISC > 3 anys	BCG o MMC vs cistectomia
RECIDIVA COM CIS	MMC o Cistectomia

La primera opció terapèutica en el CIS són les instil·lacions amb BCG, tot i que en alguns casos es pot plantejar la cistectomia (sol implicar un sobretractament de la malaltia en el 40-50% dels casos (17)).

S'aconsella un seguiment exhaustiu d'aquest tipus de neoplàsia, deixant la cistectomia reservada per aquells casos amb persistència de Cis malgrat haver completat el tractament amb BCG (confirmació per BMN post-tractament).

La resposta al tractament endovesical amb BCG o QT és un factor pronòstic important per la progressió posterior i mortalitat deguda a la neoplàsia vesical. Aproximadament, el 10-20% dels responedors poden progressar a formes infiltrants, enfront del 66% dels no responedors (18).

Actualment, entre un 60-80% presenten una taxa de resposta completa si s'indica un tractament amb BCG de manteniment, i d'un 50% sense manteniment (19). En els casos en què la BCG fracassa es pot intentar una nova tanda de BCG endovesical.

Malgrat els beneficis que pot aportar el tractament complementari amb BCG, no tots els pacients amb neoplàsies superficials són tributaris a rebre'l, pel risc de toxicitat.

L'ús d'adjuvència endovesical com Mitomicina o BCG, no està exempta de risc.

La toxicitat pel tractament amb BCG s'ha de conèixer i tenir en compte algunes pautes: no es pot administrar durant les dues setmanes següents a la RTU, si existeix hematúria o infecció del tracte urinari inferior o després d'un sondatge vesical traumàtic. Tampoc es recomana en pacients immunodeprimits.

L'esquema de tractament al nostre centre (HUGTIP) és el següent, amb instil·lacions setmanals:

- Pauta de tractament amb BCG (15 sessions):
 - o 6 setm ---- (3 mesos de descans amb visita + cistoscòpia) --- 3 setm --
-- (3 mesos descans) --- 3 setm ---- (3 mesos descans) --- 3 setmanes
i finalització del tractament.
- Pauta de tractament amb MMC (8 sessions): 8 setmanes seguides i cistoscòpia de control al acabar les 8 sessions.




1.7 Seguiment (20)

No existeixen unes pautes de seguiment amb un elevat grau d'evidència, però sí unes pautes de recomanacions segons quina sigui l'agressivitat que tingui el tumor.

En tumors amb baix grau de recurrència s'aconsella cistoscòpia als 3 mesos de la RTU. Si aquesta és negativa, la següent es realitzarà als 9 mesos. Si també aquesta és negativa, es realitzaran anualment cistoscòpies fins a un període de 5 anys.

En tumors amb alt risc de progressió o CIS s'aconsella cistoscòpia i citologies d'orina als primers 3 mesos. Si aquestes són negatives, es realitzaran cada tres mesos fins a complir els 2 anys de la RTU. Posteriorment es realitzaran cada 6 mesos durant 5 anys i si en aquest període han sigut negatives, es repetiran anualment. En aquest grup s'aconsella una prova d'imatge anual per a l'estudi del tracte urinari superior.

Figura 3. Pautes de seguiment segons el grau histològic²⁰

Baix grau	3 mesos	Neg(-)	9 mesos	(-)	Anual	5 anys
						
	Cistoscòpia		Cistoscòpia		Cistoscòpia	

Alt grau / Cis	3 mesos → Cistoscòpia Citologies	Neg(-)	3 mesos → Cistoscòpia Citologies	(-)	6 mesos → Cistoscòpia Citologies	(-)	Anual → Cistoscòpia Citologies	+ prova imatge anual
-------------------	---	--------	---	-----	---	-----	---	----------------------------

2 anys

5 anys

2. Evidència de l'eficàcia del tractament adjuvant amb BCG

front Mitomicina C

Aproximadament un 70% dels tumors vesicals recurreixen després de la ressecció transuretral vesical. Un 5% es limiten a la mucosa (Ta). Pel contrari, entre un 30-50% dels T1 envaeixen la làmina pròpia progressant a un estadi superior o fins a malaltia metastàsica (21).

Les instil·lacions d'adjuvència endovesical per prevenir la recurrència tumoral vesical està ben establerta, i en recents metanàlisis es demostra la superior eficàcia del bacil de Calmette-Guerin (BCG) per prevenir-la.

Existeixen estudis randomitzats comparant l'eficàcia de la BCG versus la Mitomicina C (quimioteràpia endovesical).

L'evidència científica en els diferents estudis aval·la que l'adjuvència endovesical amb BCG amb tractament de manteniment (mínim un any), és efectiva i superior a l'administració de Mitomicina C (MMC) per la progressió de les neoplàsies superficials vesicals, amb resultats estadísticament significatius.

No existeixen diferències en el risc de recurrència entre pacients tractats amb BCG o Mitomicina C sense manteniment.

Els pacients amb risc de progressió, l'adjuvència amb teràpia de manteniment amb BCG s'hauria d'ofertar com a tractament d'elecció.

S'ha trobat una reducció del 32% en el risc de recurrència en pacients tractats amb BCG de manteniment, comparant amb MMC, mentre que existeix un 28% d'increment en el risc de recurrència en els estudis de BCG sense BCG de manteniment (22).

També s'ha comprovat que la BCG de manteniment és més efectiva que la MMC en pacients tractats o no prèviament amb quimioteràpia.

No hi havia diferències estadísticament significatives observant la progressió, supervivència global i supervivència càncer-específica entre els 2 tractaments exclusivament.

En la població d'alt risc, el manteniment amb BCG hauria de ser l'estàndard, mentre que el grup de risc intermig, la MMC, menys tòxica, hauria de tenir-se en compte.

3. Efectes adversos del tractament endovesical: BCG (23)

L'efecte tòxic de les instil·lacions endovesicals amb BCG poden presentar-se tant local com sistèmicament.

Les instil·lacions es realitzen amb soques atenuades de *Mycobacterium bovis*. Promouen una reacció inflamatòria local amb infiltració histiocítica i leucocítica a la bufeta urinària.

La majoria de pacients sofreixen un síndrome miccional irritatiu autolimitat. Generalment es presenta en les primeres quatre hores posteriors a la instil·lació, desapareixent habitualment a les 48 hores sense tractament. Existeixen casos que aquesta clínica es pot perllongar dies o setmanes.

Les manifestacions generals són les pròpies d'una resposta inflamatòria sistèmica, caracteritzant-se per febre, bacterièmia o artràlgies. La febrícula i la sensació de malestar lleu poden afectar a un percentatge significatiu de pacients. La presència de febre superior a 38,5°C que persisteix durant més de 24 hores i no remet amb antipirètics, requereix de tractament tuberculostàtic.

Pot aparèixer una artràlgia reactiva posterior a instil·lacions amb BCG. És una complicació normalment ben controlada amb la suspensió de la immunoteràpia i un AINE. Algún pacient arriba a desenvolupar una artritis, un procés més agut i sever que requereix de tractament tuberculostàtic i corticoideu.

És possible que durant alguna de les instil·lacions del cicle de manteniment, qualsevol dels símptomes prèviament descrits es torni a presentar, en general de forma lleu. La majoria responen al tractament amb un AINE.

El tractament amb BCG pot induir l'aparició d'hematúria en un 30% dels pacients. L'hematúria macroscòpica persistent és una contraindicació relativa pel tractament; essent aconsellable la suspensió del tractament fins a la seva resolució. Si malgrat tot persisteix, en absència d'infecció urinària concurrent, s'aconsella la realització de cistoscòpia per a descartar recidiva tumoral vesical.

L'aparició de tumefacció escrotal, amb envermelliment local i engruiximent de l'epidídim, suggereix orquiepididimitis. Si es tracta d'un quadre agut i de presentació immediata a les instil·lacions, inicialment s'administrarà una quinolona, ja que habitualment es tracta d'una infecció bacteriana. Si no respon al tractament i/o el cultiu d'orina és negatiu, s'iniciaran tuberculostàtics. Si es presenta de forma tardana, es donaran inicialment tuberculostàtics, ja que en aquest cas, la causa més freqüent és la infecció micobacteriana.

Es pot donar el cas en què la BCG passi a la sang, essent un procés molt més greu, denominat BCGosis, amb una evolució més violenta i ràpida que apareix dins de les dues primeres hores post-instil·lació o immediatament després d'un cateterisme uretral traumàtic. En aquesta situació s'ha d'iniciar immediatament tractament amb tuberculostàtics i corticoides a altes dosis (Isoniazida + rifampicina + etambutol +/- prednisolona).

Episodis febrils que comencin després de 24 hores de la instil·lació, i que persisteixen més de 48 hores, són indicatius d'infecció per la pròpia manipulació (infecció bacteriana) o per la pròpia BCG (BCGitis). Aquests pacients requereixen hospitalització i inici de tractament antibiòtic empíric i després seguir segons l'evolució i els resultats dels cultius.

La pauta a seguir segons la morbiditat per les instil·lacions pot variar des de posposar les instil·lacions, disminuir-ne la dosis o suspendre-les.

Taula 7. Pauta a seguir segons les complicacions²³

<i>Complicació</i>	<i>Instil·lacions</i>
Cistitis < 48h	Continuar
Cistitis severa o > 4 dies	Posposar / Disminuir dosis / suspendre
Febre < 48h	Continuar
Febre > 48h	Posposar / suspendre
Sepsis per Mycobacteria	Suspendre
Hematúria	Posposar
Orquitis	Suspendre
Prostatitis granulomatosa simptomàtica	Posposar
Artràlgies	Posposar / disminuir la dosis
Artritis severa	Suspendre

Globalment el tractament amb BCG està contraindicat en pacients amb:

- TBC activa (per perill d'exacerbació o una reacció sistèmica a BCG concomitant).
- Evidència prèvia o actual d'una reacció sistèmica a la BCG.
- Febre (a no ser que la seva causa estigui filiada i amb tractament).
- Infecció bacteriana del tracte urinari no tractada.

- e. Cateterització traumàtica
- f. Tractament immunosupressor (relativa)

Actualment, es poden utilitzar les quinolones com a tractament tuberculostàtic en el maneig dels efectes adversos (lleus-moderats) del tractament amb BCG. En estudis amb models animals han demostrat que l'ús d'aquesta família d'antibiòtics no afecta l'eficàcia antitumoral de la BCG.

4. Efectes de la Mitomicina C endovesical.

El càncer vesical superficial és una patologia prevalent tractada quirúrgicament amb ressecció transuretral. Més de la meitat d'aquests pacients sofriran una recurrència i aproximadament el 20% progressaran a infiltrants.

La quimioteràpia endovesical ha demostrat una disminució en el risc de recurrència. La Mitomicina C es presenta com l'agent amb major efecte antitumoral després d'una instil·lació immediata post-RTU per neoplàsies Ta i T1 de tumors solitaris o múltiples superficials de bufeta. Es considera que perquè es doni aquest efecte, la instil·lació s'ha de donar en un termini inferior de 24 hores post-ressecció. Per un màxim benefici i prevenir una immediata reimplantació tumoral, la quimioteràpia endovesical s'hauria d'administrar durant les primeres 6 hores post-RTU. Es considera que un mecanisme de recurrència és la implantació de cèl·lules cancerígenes després de la intervenció quirúrgica, per això la importància en la precocitat de la instil·lació (24).

L'efecte de la instil·lació precoç pot ser explicada per la destrucció de les cèl·lules tumorals circulants immediatament després de la RTU, o com un efecte ablatiu de les cèl·lules tumorals residuals en el lloc de la ressecció (25).

Els criteris d'exclusió a administrar aquest tractament són els següents (24):

- Sospita de tumor infiltrant
- Extensa àrea de ressecció
- Sagnat important al final de la RTU
- Sospita de perforació
- Re-RTU vesical diagnòstica

És un procediment amb poques complicacions i efectes adversos. S'han descrit pocs casos, entre ells (26, 27):

- Cistitis química. Disúria, hematúria, polaquiúria, eritema.
- Dermatitis palmar (al·lèrgica) i genital (per contacte)
- Estenosis uretral secundària als sondatges
- Manifestacions sistèmiques com exantema
- Mielosupressió, com efecte advers més temut.

És un tractament segur, sempre i quan no vagi associat a una perforació vesical que pugui passar desapercibuda, ocasionant una inflamació perivesical i necrosis del teixit per l'efecte de la MMC, amb dolor sever i continu en la regió pèlvica, precisant d'un desbridament quirúrgic (28).

Fins el moment, al HUGTIP s'administra a una dosi post-operatòria (a administrar dins les primeres 6 hores després de la ressecció) de Mitomicina C 40mg endovesical durant 2 hores, en aquells casos de tumors de baix risc: únic papil·lar (<3cm), tumor primari, o múltiples tumors de petit tamany (n<4) .

5. Avaluació de la qualitat de vida relacionada amb la salut.

Qüestionaris.

La OMS defineix la qualitat de vida com *“la percepció de l’individu de la seva posició a la vida en el context de la cultura i el sistema de valors en els que viu i en relació amb els seus objectius, expectatives, estàndards i preocupacions”* (1994)

La qualitat de vida té la seva màxima expressió en la qualitat de vida relacionada amb la salut. Les tres dimensions que globalment i integral comprenen la qualitat de vida són:

- Dimensió física: és la percepció de l’estat físic o la salut, entesa com l’absència de malaltia i els efectes adversos del tractament.
- Dimensió psicològica: és la percepció de l’individu del seu estat cognitiu i afectiu com la por, l’ansietat, la incomunicació, la pèrdua de l’autoestima. També inclou les creènces personals, espirituals i religioses com el significat de la vida i l’actitud davant del sofriment.
- Dimensió social: és la percepció de l’individu de les relacions interpersonals i els rols socials a la vida com la necessitat de recolzament familiar i social, la relació metge-pacient, la vida laboral.

L'avaluació de la qualitat de vida en un pacient representa l'impacte que una malaltia i el seu conseqüent tractament tenen sobre la percepció del pacient del seu benestar.

L'aplicació de noves tecnologies, amb capacitat de perllongar la vida i el dilema ètic de la distribució dels recursos econòmics en salut, posen en evidència la necessitat de conèixer les opinions dels pacients.

Està ben demostrat que l'ús de qüestionaris de qualitat de vida ajuden a evidenciar fins a quin punt l'ús d'alguns tractaments poden influir en el correcte compliment i les molèsties que ocasionen en els pacients que estan sotmesos als mateixos. La medició de l'estat de salut o de la percepció de la qualitat de vida des del punt de vista dels pacients en el procés terapèutic, es converteix en una eina útil per a valorar els diferents tractaments.

Millorar la qualitat de vida dels pacients és un principi central de l'atenció en l'àmbit sanitari. Una de les formes de demostrar els èxits és mitjançant l'avaluació del funcionament físic, mental i social dels pacients, aplicant qüestionaris que medeixin la qualitat de vida relacionada amb la salut.

Per altra banda, els sistemes de salut necessiten eines que permetin estimar l'impacte de determinades intervencions, no amb l'objectiu de prevenir esdeveniments fatals, però sí per reduir el sofriment resultant de les mateixes.

6. Revisió bibliogràfica

S'ha realitzat una recerca bibliogràfica a MEDLINE (entre els anys 1990-2011), on s'han trobat dos articles on es va intentar valorar la repercussió que tenia el tractament amb BCG sobre la qualitat de vida d'aquests pacients. Són els dos articles que relacionen l'impacte sobre la qualitat de vida de la instil·lació de BCG.

El primer, publicat al Br Journal of Urology (1996), titulat "*Quality of life in patients undergoing bacille Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer*"(29), pretenia determinar l'impacte del tractament en l'àmbit físic, psicològic i social dels pacients amb neoplàsia vesical superficial sotmesos a BCG. Es van avaluar 85 pacients a qui se'ls va entregar el qüestionari durant l'inici del cicle de tractament i durant el primer i tercer mes del tractament de manteniment. El qüestionari incluïa preguntes sobre psicologia, símptomes i activitat sexual amb la seva opinió general sobre la seva qualitat de vida. Els trastorns psicològics i símptomes físics eren intensos quan s'informava als pacients del diagnòstic de neoplàsia vesical, malgrat saber que aquest tipus de tumor podia ser curable. Les condicions de salut i activitat sexual eren més pobres a l'inici de la teràpia, millorant durant el manteniment.

Es conclouïa que la qualitat de vida d'aquests pacients es caracteritzava pel canvi en el seu estil de vida, marcat pel canvi en les seves circumstàncies en l'àmbit de salut (29).

El segon article, publicat a The Journal of Urology (1996) titulat "*The quality of life during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy*"(30), pretenia valorar la qualitat de vida en 31 pacients en un període de 6 setmanes de tractament, coneixent els nombrosos efectes adversos de la BCG endovesical. Es va utilitzar un qüestionari dividit en dues parts. La primera, amb 21 ítems, incloïa aspectes de la salut en general, treball, malaltia, família i relacions socials. La segona part, avaluava els efectes adversos del tractament.

Es va concloure que, malgrat els efectes locals ja coneguts, no es va detectar una influència significativa negativa, en la qualitat de vida d'aquest tipus de pacients (30).

7. Objectiu del treball

Hipòtesi: La teràpia endocavitària en el Ca. vesical condiona la Qualitat de vida dels pacients que la reben.

L'important nombre de pacients que setmanalment són sotmesos a instil·lacions endovesicals sofreixen efectes adversos que els provoca aquesta terapèutica obligant-los a visites a urgències o suspensió temporal del tractament, fet que els condiona mantenir una vida normal.

Objectius:

- a) Crear un qüestionari que permeti fer l'avaluació de la Qualitat de vida.
- b) Demostrar la utilitat pràctica en l'assistència diària.

Existeixen molts qüestionaris que valoren la qualitat de vida en pacients amb prostatisme, incontinença urinària o disfunció erèctil, però fins a la data no se n'ha creat cap que valori com els símptomes relacionats amb aquests tractaments afecten la qualitat de vida d'aquest col·lectiu de pacients.

S'han revisat diferents qüestionaris que avaluen la qualitat de vida en diferents camps de la urologia, i sota aquesta base, s'ha intentat crear un qüestionari útil i coherent sobre aquest tema (31 – 37).

S'ha considerat que té una importància rellevant el fet de valorar, per una banda, la qualitat de vida prèvia al tractament que presenta el pacient i per l'altra, la tolerabilitat al mateix, per discernir fins a quin punt el qüestionari és aplicable a la pràctica diària i ens pot oferir uns resultats significatius.

8. Àrees del qüestionari

L'estructura d'aquest qüestionari es basa en partir d'una visió general de la salut del pacient prèvia a l'inici del tractament i anar derivant cap a aspectes més concrets sobre els efectes adversos de les instil·lacions.

Consta de tres parts, englobant, cadascuna d'elles, un nombre variable d'ítems.

Així, es desglossa en:

- I. Salut General
- II. Qualitat miccional
- III. Tolerabilitat al tractament

El qüestionari va destinat tant a pacients que reben el tractament amb BCG com MMC, amb l'objectiu de valorar també com influeix el tipus de tractament administrat i en com valoren la repercussió que el mateix té sobre la seva vida diària.

9. Qüestionari d'avaluació de qualitat de vida en pacients amb tractament endovesical amb BCG/MMC

Nom de pacient: -----

Data del qüestionari: --/--/--

Data de naixement: --/--/--

Edat: --

Sexe: H ____ // D ____

Data d'inici del tractament: --/--/--

AP del tumor: _____

Recidivant? SI NO

Tipus de tractament:

MMC _____

BCG _____

Nombre de setmanes de tractament: _____

Suspensió d'alguna sessió? SI NO

I. SALUT GENERAL-

L'any previ a l'inici del tractament endovesical:

1) En general, considera que la seva salut és:

1. Excel·lent 2. Molt bona 3. Bona 4. Bastant dolenta 5. Dolenta

2) Com ha trobat la seva salut respecte a la d'anys previs?

1. Molt millor 2. Una mica millor 3. Igual 4. Una mica pitjor 5. Molt pitjor

3) A causa de la seva salut, ha reduït la quantitat de temps dedicada al treball?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

4) A causa de la seva salut, ha reduït la quantitat de temps dedicat a l'oci?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

5) A causa de la seva salut, ha fet menys activitats de les que volia fer?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

6) A causa de la seva salut, ha tingut limitacions físiques durant l'estona en què ha realitzat el seu treball o una activitat física?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

7) A causa de la seva salut, ha empitjorat la seva qualitat sexual?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

8) Amb quina freqüència ha pensat que emmalalteix més fàcil que l'altre gent?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

9) Amb quina freqüència ha pensat que la seva salut podria ser millor de la que té?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

II. QUALITAT MICCIONAL-

Previ a l'inici del tractament

10) Li molestava la freqüència amb la que anava a orinar durant el dia?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

11) Li molestava la freqüència amb la que anava a orinar durant la nit?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

12) Si sofria pèrdues d'orina, li limitaven l'activitat diària?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

13) Li resultava difícil retenir l'orina quan sentia la necessitat urgent d'orinar?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

14) Presentava dolor o discomfort a la zona abdominal baixa o a l'àrea genital?

1. No 2. Poc 3. A vegades 4. Bastant 5. Molt

III. TOLERABILITAT AL TRACTAMENT-.

Els símptomes relacionats amb el tractament, quant li han limitat per a realitzar:

1) Les activitats socials i familiars?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

2) L'exercici físic?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

3) El descans nocturn?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

4) El treball?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

5) Les activitats d'oci?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

6) La seva activitat sexual?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

Des de l'inici del tractament:

7) Ha presentat empitjorament de les pèrdues d'orina?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

8) Ha presentat sang amb l'orina?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

9) Ha presentat coïssor o dolor a l'orinar?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

10) Ha presentat augment de la dificultat per orinar?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

11) Ha presentat dolor / inflamació testicular o genital?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

12) Els sondatges han empitjorat la força de la micció?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

13) Els sondatges han provocat més infeccions d'orina?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

14) Els sondatges han empitjorat el buidament d'orina?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

15) Els sondatges han empitjorat la urgència miccional?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

16) Ha presentat febre els dos dies següents al sondatge?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

17) Ha presentat febre passats dos dies del sondatge?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

18) Ha presentat dolors articulars?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

19) Lesions a la pell de les mans i/o zona genital?

1. Mai 2. Poc 3. Alguna vegada 4. Bastant 5. Molt

20) Quina ha estat la tolerància general al tractament?

1. Excel·lent 2. Molt bona 3. Bona 4. Bastant dolenta 5. Dolenta

Nom de pacient: -----

Sexe: H // D

AP del tumor: _____

Tipus de tractament: 1. MMC 2. BCG

Nombre de setmanes de tractament: _____

Edat: --

Data d'inici del tractament: --/--/--

Recidivant? SI NO

Suspensió d'alguna sessió? SI NO

I. SALUT GENERAL

L'any previ a l'inici del tractament endovesical:

		1	2	3	4	5
1	En general, considera que la seva salut ha estat:	Excel·lent	Molt bona	Bona	Bastant dolenta	Dolenta
2	Com ha trobat la seva salut respecte a la d'anys previs?	Molt millor	Una mica millor	Igual	Una mica pitjor	Molt pitjor
3	A causa de la seva salut, ha reduït la quantitat de temps dedicada al treball?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
4	A causa de la seva salut, ha reduït la quantitat de temps dedicat a l'oci?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
5	A causa de la seva salut, ha fet menys activitats de les que volia fer?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
6	A causa de la seva salut, ha tingut limitacions físiques durant l'estona en què ha realitzat el seu treball o una activitat física?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
7	A causa de la seva salut, ha empitjorat la seva qualitat sexual?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
8	Amb quina freqüència ha pensat que emmalalteix més fàcil que l'altre gent?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
9	Amb quina freqüència ha pensat que la seva salut podria ser millor de la que té?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
	TOTAL					

II. QUALITAT MICCIONAL

Previ a l'inici del tractament:

		1	2	3	4	5
10	Li molestava la freqüència amb la que anava a orinar durant el dia?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
11	Li molestava la freqüència amb la que anava a orinar durant la nit?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
12	Si sofria pèrdues d'orina, li limitaven l'activitat diària?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
13	Li resultava difícil retenir l'orina quan sentia la necessitat urgent d'orinar?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
14	Presentava dolor o discomfort a la zona abdominal baixa o a l'àrea genital?	No	Poc	A vegades	Bastant	Molt
	TOTAL					

III. TOLERABILITAT

Els símptomes relacionats amb el tractament, quant li han limitat per a realitzar:

		1	2	3	4	5
1	Les activitats socials i familiars?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
2	L'exercici físic?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
3	El descans nocturn?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
4	El treball?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
5	Les activitats d'oci?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
6	La seva activitat sexual?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt

Des de l'inici del tractament:

7	Ha presentat empitjorament de les pèrdues d'orina?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
8	Ha presentat sang amb l'orina?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
9	Ha presentat coïssor o dolor a l'orinar?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
10	Ha presentat augment de la dificultat per orinar?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
11	Ha presentat dolor/inflamació testicular o genital?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt

12	Els sondatges han empitjorat la força de la micció?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
13	Els sondatges han provocat més infeccions d'orina?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
14	Els sondatges han empitjorat el buidament d'orina?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
15	Els sondatges han empitjorat la urgència miccional?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt

16	Ha presentat febre els dos dies següents al sondatge?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
17	Ha presentat febre passats dos dies del sondatge?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
18	Ha presentat dolors articulars?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt
19	Lesions a la pell de les mans i/o zona genital?	Mai	Poc	Alguna vegada	Bastant	Molt

20	Quina ha estat la tolerància general al tractament?	Excel·lent	Molt bona	Bona	Bastant dolenta	Dolenta
	TOTAL					

9.1 Avaluació del qüestionari

QUALITAT DE VIDA		AFECTACIÓ EN LA QUALITAT DE VIDA
PRÈVIA	AMB TRACTAMENT	
I + II	III	
14-25	20-35	LLEU
25-50	35-55	MODERADA
50-70	55-100	GREU

S'ha analitzat cada ítem de forma individual, valorant la puntuació que s'hauria d'obtenir segons si el pacient no presenta modificacions en la percepció de la seva salut (no afectació o afectació lleu de la seva qualitat de vida), o, si pel contrari, empitjora de forma moderada o greu la manera en què percep la seva salut, tant abans com després del tractament. D'aquesta manera s'han aconseguit els valors numèrics que permet subclassificar en els grups de lleu, moderat i greu.

Posant atenció en els resultats obtinguts en la columna de qualitat de vida prèvia, aquells que puntuin per sobre de 50 punts donaran poca informació de com els repercuteix el tractament respecte la salut percebuda, ja que parteixen d'una mala qualitat de vida prèvia i el que serà esperable és que també sumin una alta puntuació en la segona columna.

El qüestionari creat és per repartir entre els pacients que segueixen algun dels dos tractaments, en diferents moments del calendari d'administració :

- BCG: a la primera setmana d'haver-lo iniciat, després de les 6 primeres sessions i després de les 12 sessions
- MMC: a la primera setmana d'haver-lo iniciat i després de les 8 sessions.

10. Resultats

El resultat d'aquest treball de recerca ha sigut la confecció d'una eina de treball (un qüestionari), que permeti valorar fins a quin punt poden influenciar en la qualitat de vida alguns tractaments (en aquest cas les instil·lacions d'agents quimioteràpics o immunoteràpics) als pacients i poder-lo aplicar en la pràctica diària.

Es pretén demostrar, quan s'apliqui als pacients que segueixen tractament, si varien els resultats obtinguts conforme es van sometent a un nombre major d'instil·lacions; o, si pel contrari, millora la percepció de tolerabilitat a les mateixes amb el temps. També comparant-ne el tipus de substància administrada (MMC vs BCG) i si té una importància significativa la percepció de salut prèvia del pacient, abans d'iniciar les instil·lacions. Es subclassifica en tres grups per objectivar a on es troba la mostra més representativa d'aquest col·lectiu de pacients, per poder valorar si es poden fer actuacions a la pràctica diària, per millorar el disconfort que les instil·lacions els generen. Un altre resultat al que es pot arribar, és observar si a mesura que augmenta el número de sessions rebudes, la percepció de salut prèvia a l'inici del tractament, es modifica o no.

11. Bibliografia

1. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. "The present and future burden of urinary bladder cancer in the World". World J Urol 2009 Jun;27(3):289-93.
2. Ferlay J, Randi G, Bosetti C, et al. "Declining mortality from bladder cancer in Europe". BJU Int 2008 Jan;101(1):11-19.
3. Cohen SM, Johansson SL. "Epidemiology and etiology of bladder cancer". Urol Clin N Am 1993; 19, 421
4. Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG et al. "An International study of smoking and bladder cancer". J Urol 1984; 131: 650
5. Walsh P.C., Retik A.B., Stamey T.A. y Vaughan E.D. Campbell's Urology 8th edition. Saunders Company, Philadelphia. 2005.
6. Solsona E. "Manejo conservador del cáncer vesical infiltrante con RTU exclusivamente". En: "Cáncer de vejiga: historia natural, biología y terapéutica". Angulo J. y Berenguer A. Ed. Luzán, Madrid 2004.
7. Lamm DL, Herr HW, Jakse G, et al. "Updated concepts and treatment of carcinoma in situ". Urol Oncol Jul-Oct 1998;4(4-5):130-8
8. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR et al. "The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of urothelial neoplasia of the urinary bladder". Am J Pathol 1998; 22: 1435-48
9. Lamm DL. "Carcinoma in situ". Urol Clin North Am 1992 Aug;19(3):499-508.

10. Castiñeiras Fernández, J. et al. "Libro del residente de urología". AEU. Madrid 2007. Capítol 28, pàgs 491-493.
11. Placer J, Espinet B, Salido M, Solé F, Gelabert-Mas A. "Clinical utility of a multiprobe FISH assay in voided urine specimens for the detection of bladder cancer and its recurrences, compared with urinary cytology". Eur Urol. 2002 Dec; 42(6):547-52.
12. Galván AB, Salido M, Espinet B, Placer J, Pijuan L, Juanpere N, Lloreta J, Solé F, Gelabert-Mas A. "A multicolor fluorescence in situ hybridization assay: A monitoring tool in the surveillance of patients with a history of non-muscle-invasive urothelial cell carcinoma: A prospective study". Cancer Cytopathol. 2011 Jun 29.
13. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. "Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials". Eur Urol 2006 Mar;49(3):466-5.
14. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. "A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials". J Urol 2004 Jun;171(6 Pt 1):2186-90.
15. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. "One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe?". Eur Urol 2004 Sep;46(3):336-8.
16. Gelabert A., Angulo J., et al.: "Cáncer vesical que no infiltra músculo". Monografías de Urología Oncológica. Barcelona 2007, 143-45.

17. Van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, et al; for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. Eur Urol 2005 Sep;48(3):363-71.
18. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-89.
19. Merz VW, Marth D, Kraft R et al. "Analysis of easy failures alter intravesical instillation therapy with bacilli Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder". Br J Urol 1995; 75: 180-84
20. Babjuk M., Oosterlink W. et al. "Guidelines on non-muscle invasive bladder cancer (TaT1 and Cis)". EAU. March 2011; 9: 22.
21. Böhle A, Bock P.R. : "Intravesical bacille calmette-guérin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progresión". Urology 2004; 63: 682-687.
22. Per-Uno Malmström , Richard J. Sylvester, David E. Crawford, Martin Friedrich, Susanne Krege, Erkki Rintala, Eduardo Solsona, Savino M. Di Stasi, J. Alfred Witjes.: "An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Long-Term Outcome of Randomised Studies Comparing Intravesical Mitomycin C versus Bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer". European Urology 2009; 56: 247-256

23. Rodríguez, F.; Palou, J.; Martínez, R. i cols. : “Esquema práctico del manejo de los efectos adversos asociados con las instilaciones de BCG”. Arch. Esp. Urol., 61, 5(591-596), 2008
24. A. Hugh Mostafid, Raj G.N. Rajkumar, Alistair B. Stewart and Raj Singh. “Immediate administration of intravesical mitomycin C after tumour resection for superficial bladder cancer”. BJU International 2006 ; 97: 509–512
25. Samir El-Ghobashy, m.d.; Tarek r. El-Leithy, M.D.; Mamdouh M. Roshdy, M.D. and Hossam M. El-Ganzoury, M.D.: “Effectiveness of A Single Immediate Mitomycin C Instillation in Patients with Low Risk Superficial Bladder Cancer: Short and Long-Term Follow-up”. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst., 2007, Vol. 19, No. 2, June: 121-126
26. Shapiro O, Jones K, Wang C, Landas S, Haas GP.: “Risk of post-operative intravesical mitomycin C instillation following transurethral bladder tumor resection”. Can J Urol. 2006 Dec;13(6):3317-20.
27. Nieuwenhuijzen JA, Bex A, Horenblas S.: “Unusual complication after immediate postoperative intravesical mitomycin C instillation”. Eur Urol. 2003 Jun;43(6):711-2.
28. Fazlioglu A, Tandogdu Z, Kurtulus FO, Parlakkilic O, Cek M.: “Perivesical inflammation and necrosis due to mitomycin C instillation after transurethral resection of bladder tumor: we must be vigilant!”. Urol Int. 2009; 83(3):362-3. Epub 2009 Oct 13.
29. Mack D., Frick J.: “Quality of life in patients undergoing bacille Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer”. Br J Urol. 1996 Sep; 78(3): 369-71.

30. Bohle A, Balck F, von Weitersheim J, Jocham D.: "The quality of life during intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy". J Urol 1996 Apr; 155 (4): 1221-6.
31. Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Matsui Y, Terai A, Arai Y.: "Impact of superficial bladder cancer and transurethral resection on general health-related quality of life: an SF-36 survey". Urology. 2005 Feb;65(2):290-4.
32. Hashine K, Miura N, Numata K, Shirato A, Sumiyoshi Y, Kataoka M.: "Health-related quality of life after bladder preservation therapy for muscle invasive bladder cancer". Int J Urol. 2008 May;15(5):403-6. Parkinson JP, Konety BR.: "Health related quality of life assessments for patients with bladder cancer". J Urol. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2130-6.
33. Botteman MF, Pashos CL, Hauser RS, Laskin BL, Redaelli A.: "Quality of life aspects of bladder cancer: a review of the literature". Qual Life Res. 2003 Sep;12(6):675-88.
34. Matsuda T, Aptel I, Exbrayat C, Grosclaude P.: "Determinants of quality of life of bladder cancer survivors five years after treatment in France". Int J Urol. 2003 Aug;10(8):423-9.
35. Gilbert SM, Wood DP, Dunn RL, Weizer AZ, Lee CT, Montie JE, Wei JT.: "Measuring health-related quality of life outcomes in bladder cancer patients using the Bladder Cancer Index (BCI)". Cancer. 2007 May 1;109(9):1756-62.
36. Sairanen J, Leppilahti M, Tammela TL, Paananen I, Aaltomaa S, Taari K, Ruutu M.: "Evaluation of health-related quality of life in patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis and the impact of four treatments on it". Scand J Urol Nephrol. 2009;43(3):212-9.

37. Espuña Pons M, Puig Clota M, Rebollo Álvarez P.: “Validación de la versión en español del “Cuestionario de Autoevaluación del Control de la Vejiga (CACV). Un nuevo instrumento para detectar pacientes con disfunción del tracto urinario inferior”. Actas Urol Esp. 2006; 30 (10): 1017-1024.